

Imunoterapie v léčbě metastatického uveálního melanomu

Ján Podhorec, Radek Lakomý, Alexandr Poprach, Igor Kiss

Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a MOÚ Brno

Uveální melanom je nejčastější oční malignitou. Navzdory společnému původu v melanocytech se svými biologickými vlastnostmi od kožního melanomu zásadně odlišuje. Metastatické onemocnění má velmi špatnou prognózu. Jde o chemorezistentní onemocnění a efekt imunoterapie, která znamenala průlom v léčbě kožního melanomu, je u uveálního melanomu neuspokojivý. Jednoznačný posun v léčbě představuje tebentafusp, řadící se do skupiny immTAC (immune-mobilising monoclonal TCR against cancer). Tebentafusp jako první preparát prokázal prodloužení celkového přežití ve studii fáze III, která byla nedávno publikována. Možnosti a přínos imunoterapie v léčbě metastatického uveálního melanomu přinášíme v tomto přehledovém článku.

Klíčová slova: uveální melanom, imunoterapie, tebentafusp, nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab.

Immunotherapy for the treatment of metastatic uveal melanoma

Uveal melanoma is the most common ocular malignancy. Despite its common origin in melanocytes, it differs fundamentally from cutaneous melanoma in its biological properties. Metastatic disease has a poor prognosis. It is a chemoresistant disease and the effect of immunotherapy, which marked a breakthrough in the treatment of cutaneous melanoma, is unsatisfactory in uveal melanoma. A clear shift in treatment is tebentafusp, which belongs to the group immTAC (immuno-mobilizing monoclonal TCR against cancer). Tebentafusp was the first drug to demonstrate prolongation of overall survival in a recently published phase III study. The possibilities and benefits of immunotherapy in the treatment of metastatic uveal melanoma are presented in this review article.

Key words: uveal melanoma, immunotherapy, tebentafusp, nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab.

Úvod

Uveální melanom je nejčastější oční malignitou. Postihuje nejčastěji cévnatku, v menší míře pak řasnaté tělísko a duhovku. Roční incidence se v Evropě pohybuje kolem 4–7/1 000 000 obyvatel (1). Zvýšené riziko vzniku je popsáno u choroidálních névů, okulární nebo okulodermální melanocytózy, riziková je světlá barva duhovky a kůže, známé jsou rovněž familiární formy (např. syndrom BAP1, inaktivační mutace tumor BRCA1 – asociovaného proteinu 1 – predispozice k mezoteliomu, melanomu a renálnímu karcinomu), známý je také vliv UV záření (2). Stejně jako melanom kožní, má i uveální melanom svůj původ v melanocytech. Vykazuje ale zásad-

ní biologické a genetické odlišnosti. Oko je imunitně privilegovaný orgán a melanom si vlastnosti, které mu umožňují únik před imunitním systémem, zachovává i po opuštění tohoto privilegovaného prostředí (3). Ve srovnání s kožním melanomem má výrazně nižší expresi PD-L1, a to jak na nádorových buňkách (5,1 % vs. 26,1 %, $p < 0,0001$), tak na nádor infiltrujících lymfocytech (51,1 % vs. 73,6 %, $p = 0,009$) (4). Typická je také velmi nízká mutační nálož (5). Mutace genů BRAF nebo NRAS jsou nalezeny výjimečně. Naproti tomu až v 90 % jsou přítomny specifické driver mutace GNAQ nebo GNA11. Ty ovlivňují signalizační kaskádu PLC β /PKC, RAF-MEK-ERK (6, 7). Zhruba u 50 % primárních tumorů a u 80 %

metastatických tumorů je rovněž přítomna inaktivační mutace genu BAP1 (8). Časté jsou chromozomální aberace (chromozom 1, 3, 6 a 8), nejčastější je monozomie 3, která je spojena s horší prognózou (9). V terapii lokalizovaného onemocnění je důležitým aspektem zachování vizu, svoje uplatnění má brachy/teleradioterapie, lokální resekce, fototerapie a kombinované přístupy. Tyto metody omezily dříve častější enukleaci. Standardní adjuvantní léčba není definována.

Uveální melanom je značně agresivní onemocnění s výrazným potenciálem zakládat vzdálené metastázy, a to hematogenní cestou. V době diagnózy jsou zjištěny u méně než 3 % pacientů, u 20–70 % pacientů ale vznikají

později. Dominantní lokalitou jejich vzniku jsou játra, objevují se také v plicích, kostech a měkkých tkáních. Medián celkového přežití je u metastatického onemocnění kolem 13 měsíců (10). V případě, že je onemocnění omezeno pouze na játra, lze zvážit lokální terapii, tj. resekci, stereotaktickou radioterapii, ablační metody, transarteriální embolizaci nebo hepatální perfuzi melfalanem. Přínos na prodloužení přežití je předmětem dalšího výzkumu (11). Po selhání těchto metod nebo v případě, že jejich užití není možné, např. z důvodu dostupnosti, rozsahu onemocnění v játrech nebo přítomnosti extrahepatálního postižení, je jedinou možností použití systémové léčby. Vzhledem k absenci dat z klinických studií fáze III je zatím v guidelines NCCN u metastatického uveálního melanomu jako preferována volba léčby účast v klinické studii (12).

Chemoterapie a cílená léčba

Význam chemoterapie je minimální, uveální melanom je chemorezistentní onemocnění. Kupříkladu lze uvést výsledky studie fáze II, ve které byl u 24 pacientů použit režim BOLD (bleomycin, vinkristin, lomustin, dakarbazin) spolu s rekombinantním interferonem alpha-2b. U žádného pacienta nedošlo k léčebné odpovědi, u 8 % bylo dosaženo stabilizace onemocnění (13). Preferována je monoterapie, např. dakarbazin, temozolomid, paklitaxel (12). Zvláštní molekulární profil uveálního melanomu je také podkladem snahy o zavedení cílené léčby, zejm. MEK inhibitorů. Dosavadní výsledky jsou ve srovnání s efektem inhibice dráhy BRAF/MEK u kožního melanomu zklamáním (14). Ani inovativní kombinovaná cílená léčba nepřinesla výsledky, např. studie fáze Ib/II s kombinovanou léčbou inhibitorem MEK (binimetinib) a PKC (sotrastaurin) neprokázala efekt, navíc byla zatížena značnou toxicitou a byla ukončena (15). Do doporučení NCCN se jako jediný s výhradami dostal trametinib (12).

Imunoterapie

Použití imunoterapie, konkrétně checkpoint inhibitorů, znamenalo značný posun v léčbě mnoha malignit, obzvláště u metastatického kožního melanomu. Zavedena je léčba ipilimumabem – inhibitorem CTLA-4

(cytotoxic T lymphocyte antigen) a nivolumabem a pembrolizumabem – inhibitory PD-1 (programmed death-1). Účinnější a zároveň toxičtější je kombinace nivolumabu a ipilimumabu. Bohužel checkpoint inhibitory u metastatického uveálního melanomu očekávání nesplnily. Možnou příčinou je samotný původ této malignity v oku, které je imunitně privilegiovaným místem a nižší exprese PD-L1 (4). Pacienti s uveálním melanomem pak byli v naprosté většině z klinických studií vyloučeni, k dispozici jsou tak pouze omezené retrospektivní analýzy nebo data z malých studií fáze I nebo II. Soubory studovaných pacientů jsou nehomogenní, data jsou v mnoha ohledech nekonzistentní a jejich srovnání je obtížné. Je zřejmé, že část pacientů z léčby checkpoint inhibitory profituje, zejm. ve smyslu dosažení dlouhodobé léčebné odpovědi nebo stabilizace onemocnění. V praxi zatím není žádný spolehlivý biomarker, který by pomohl selektovat pacienty vhodné pro tuto léčbu. Nejlepších výsledků dosahuje kombinace nivolumabu a ipilimumabu, nicméně do popředí vstupují nové možnosti imunoterapie, konkrétně bispecifický fuzní protein tebentafusp. Ten jako jediný jednoznačně prokázal prodloužení celkového přežití.

Blokáda CTLA-4

Význam monoterapie ipilimumabem jako nejpoužívanějším inhibitorem CTLA-4 je v terapii metastatického uveálního melanomu nejspíše marginální. Jisté výsledky přinesla např. studie publikována v roce 2013, která hodnotila účinek ipilimumabu u 82 předléčených pacientů. IrORR (immune-related response rate) byl 5 % a irDCR (immune-related disease control rate) dosáhl 34 %. Při mediánu follow-up 5,6 měsíce byl medián PFS (progression free survival) 3,6 měsíce a medián OS (overall survival) 6,0 měsíce. Jednoleté přežití bylo 31 % (16). Další multicentrická retrospektivní analýza hodnotila 39 pacientů, zjištěný ORR (objective response rate) po 12 týdnech byl 2,6 %, kontrola onemocnění dosáhla 46 %, medián OS od první dávky ipilimumabu byl 9,6 měsíce, po 23 týdnech byl RR 2,6 % a kontrola onemocnění 28,2 %. Dva pacienti dosáhli kompletní remise (z toho jeden po 100 týdnech po úvodní stabilizaci). Medián OS činil 9,6 měsíce (17). Retrospektivní analýza

publikována belgickými autory byla zaměřena na zjištění vlivu ipilimumabu na přežití u předléčených pacientů s metastatickým uveálním melanomem a zahrnovala 24 pacientů, přičemž u 23 z nich nebyla pozorována žádná léčebná odpověď, 1 dosáhl pozdní parciální odpovědi po 9 měsících. Stabilizace byla zaznamenána u 4 pacientů. Medián OS dosáhl 9,7 měsíce, roční přežití bylo 45,6 %, dvouleté pak 11,4 % (18). Studie fáze II skupiny DeCOG (Dermatologic Cooperative Oncology Group) prezentovala výsledky 45 předléčených (85 %) i nepředléčených (15 %) pacientů. Jednoletý OS dosáhl 22 %, medián OS byl 6,8 měsíce (95 % CI 3,7–8,1) a DCR (disease control rate) po třech měsících činil 47 %, přičemž nejlepší odpovědi byla stabilizace onemocnění (19). Zkoumal se také možný přínos a bezpečnost kombinace ipilimumabu a radiofrekvenční ablace, a to ve studii fáze Ib/II (SECIRA-UM). Nebyla pozorována žádná objektivní odpověď, kontrola onemocnění byla 5 % a 11 % (v závislosti na dávce ipilimumabu, 10 mg/kg resp. 3 mg/kg). Dosažený mOS byl naopak 14,2 měsíce a 9,7 měsíce (kohorta 10 mg/kg resp. 3 mg/kg) (20).

Blokáda PD-1/PD-L1

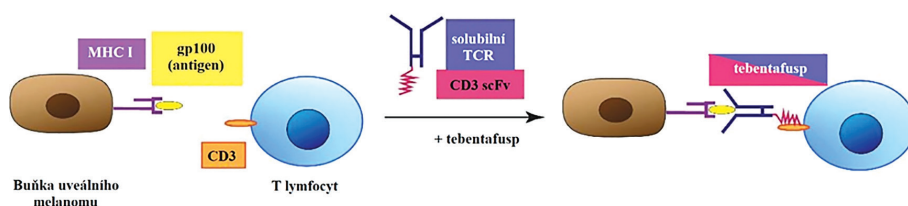
Léčba anti-PD-1/anti-PD-L1 dosahuje pravděpodobně o něco lepší výsledky při nižší toxicitě než léčba anti-CTLA-4. Efekt pembrolizumabu byl poprvé studován na kohortě 10 ipilimumabem předléčených pacientů. Z 8 hodnocených byl zaznamenán 1 případ CR, 2 případy PR a 1 případ SD (21). Studie fáze II s pembrolizumabem provedena na pouze 5 pacientech bez většího jaterního metastatického postižení prokázala u 1 pacienta kompletní remisi, u 2 pacientů bylo dosaženo dlouhodobé stabilizace, zajímavý byl mPFS, který činil 11,0 měsíce (22). Prospektivní observační kohortová jednoramenná studie u 17 hodnocených pacientů nezjistila po podání pembrolizumabu žádnou CR, ORR pak byl 11,7 %, PFS pak 3,8 měsíce, pro pacienty, kteří byli léčeni více než 5 let od diagnózy pak 9,7 měsíce (23). Obsáhlejší byla analýza 56 pacientů z 9 akademických center. 86 % z těchto pacientů bylo předléčených, většinou ipilimumabem. Převážná část (68 %) byla léčena pembrolizumabem, 29 % pak nivolumabem, zbytek atezolizumabem. Publikovány byly pouze souhrnné výsledky. Objektivní od-

pověď byla zaznamenána u 2 pacientů (ORR 3,6%), stabilizace onemocnění u 5 pacientů (9%), mPFS byl 2,6 měsíce a mOS 7,6 měsíce. Nebyla zjištěna souvislost mezi předléčením ipilimumabem a PFS nebo OS (24). Japonští autoři (National Cancer Center Hospital, Tokyo) vyhodnotili přínos nivolumabu u 14 systémově nepředléčených pacientů. ORR bylo 7,1 % (1 PR), DCR 42,9 %, mPFS bylo 10 týdnů, mOS bylo 60 týdnů (25). Nejnovější multicentrická analýza z roku 2021 retrospektivně hodnotila 17 pacientů (16 hodnotitelných), byl zjištěn ORR 18 % (1 CR, 2 PR), mPFS 5,8 měsíce a mOS 10,5 měsíce. Delší parametry přežití byly pozorovány u pacientů s ECOG-PS 0 (26).

Duální blokáda CTLA-4 a PD-1

Kombinovaná terapie anti-CTLA-4 a anti-PD-1 blokuje dvě různé fáze aktivace T lymfocytů. Podobně jako u kožního melanomu je u metastatického uveálního melanomu dosaženo kombinovanou terapií lepších výsledků, které se ale kožnímu melanomu ani nepřibližují. Nicméně dostupná data užití této kombinace v léčbě uveálního melanomu jsou konzistentnější než u monoterapie a podle všeho jde o efektivnější léčebný přístup za cenu vyšší toxicity. Retrospektivní zhodnocení 64 pacientů ze 16 německých center, ze kterých 50 bylo nepředléčených, zbytek předléčen imunoterapií. Použita byla převážně kombinace nivolumab + ipilimumab (92%), zbytek kombinací pembrolizumab + ipilimumab. ORR byl 15,6 % (CR 3,1 %, PR 12,5 %), medián PFS byl 3,0 měsíce a odhadovaný medián OS byl 16,1 měsíce. Medián trvání odpovědi činil 25,5 měsíce. Podobných výsledků dosáhla novější retrospektivní analýza 89 pacientů (45 % předléčených různými léčebnými modalitami) ze 14 amerických akademických center. ORR lze dosáhnout 11,6 % (1 % CR, 10 % PR), stabilizace byla zaznamenána u 24 %, PD bylo u 62 %. Medián PFS byl 2,7 měsíců a mOS dosáhl 15 měsíců (28). Studie fáze II zahrnovala 35 pacientů léčených nivolumabem a ipilimumabem. Předchozí léčba byla povolena. ORR byl 18 % (z toho 1 pacient dosáhl kompletní remise), medián PFS byl 5,5 měsíce a medián OS byl 19,1 měsíce. Toxicita G3/4 byla zaznamenána u 40 % (29). Jednoramenná studie fáze II GEM1402 provedena Spanish Melanoma Group (GEM) hodnotila kombinaci nivolumab a ipilimumab

Obr. 1. Mechanismus účinku tebentafuspu (32)



u nepředléčených pacientů. Téměř 80 % z nich mělo jaterní postižení, více než polovina mimojaterní postižení. Byl zaznamenán ORR byl 12 %, SD u 52 %, DCR 64 %, mPFS byl 3,0 měsíce, mOS byl 12,7 měsíce. Roční přežití bylo 51,9 %. Toxicita $\geq$ G3 dosáhla 54 % (30).

Nová forma imunoterapie-immTAC

Novou formou imunoterapie je použití bispecifických fuzních proteinů ze skupiny immTAC (immune mobilising monoclonal TCR against cancer). Vysoce afinitní TCR (T cell receptor) se váže na definovaný antigen, např. na intracelulární antigenní fragment, který je prezentován v komplexu s HLA na buněčném povrchu. Tento TCR je fuzován na jednořetězcový protilátkový fragment anti-CD3. Ten se váže na jakýkoli T lymfocyt CD3+ (CD4+ a CD8+) bez ohledu na jeho specifitu. Dochází tak k náboru imunitních buněk a ovlivnění jinak imunitně chudého (tzv. studeného) nádorového mikroprostředí. TCR je designovaný a účinný pouze pro určitý typ HLA (human leucocyte antigen) (31). Tebentafusp je prvním lékem z této skupiny, který se dostává do klinické praxe. Jeho molekula se svou TCR částí váže na fragment proteinu gp100, který je na melanomových buňkách, na rozdíl od normálních melanocytů a jiných buněk, silně exprimován. Podmínkou je, aby byl peptid navázán na HLA-A*02:01, který je přítomen u cca 50 % pacientů (Obr. 1) (32).

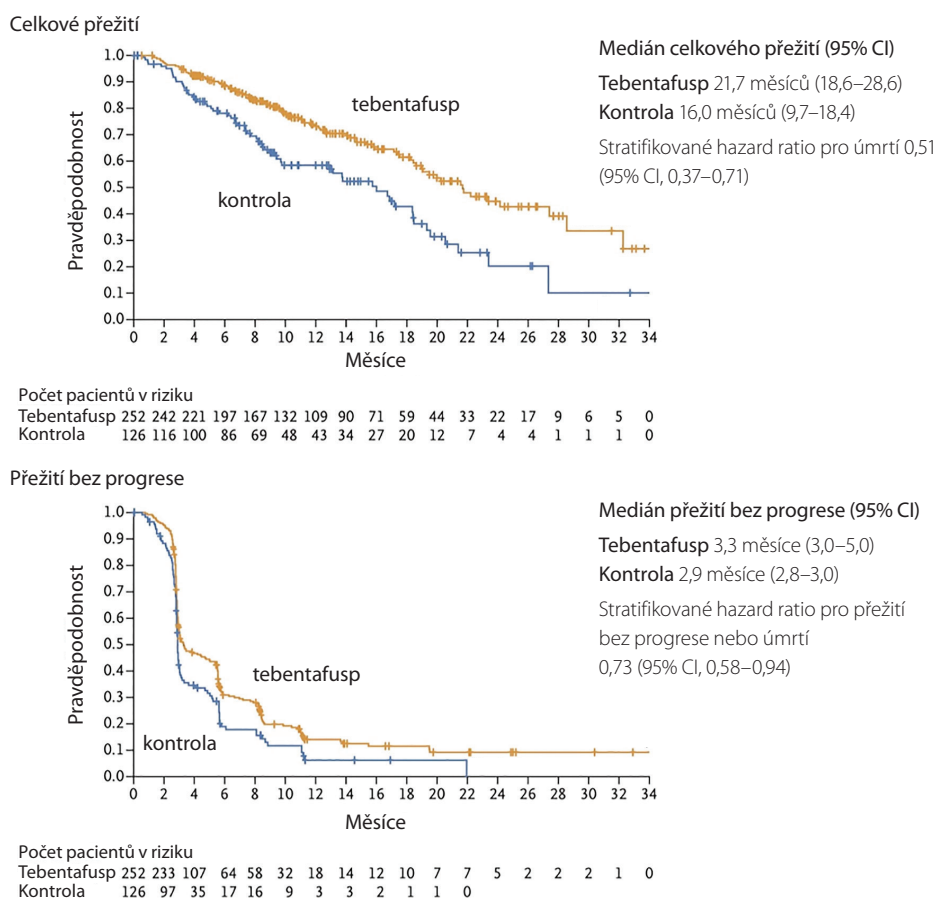
Příznivé výsledky jednoramenných studií fáze I/II IMCgp100-01 (NCT01211262) (33) a fáze I/II IMCgp100-102 (NCT025730308) (34) byly podkladem pro studii fáze III IMCgp100-202 (NCT03070392) (35). V této studii bylo randomizováno 378 nepředléčených pacientů v poměru 2:1 (252 pacientů léčeno tebentafusem, 126 pacientů léčeno volbou zkušejícího lékaře, tj. pembrolizumabem, ipilimu-

mabem nebo dakarbazinem). Odhadované přežití po prvním roce v intention-to-treat populaci činilo 73 % (95 % CI 66–79) ve skupině s tebentafusem vs. 59 % (92 % CI, 48–67) v kontrolní skupině (HR pro smrt 0,51, 95 % CI 0,37–0,71, $p = 0,01$), odhadovaný medián OS byl 21,7 měsíce (95 % CI, 18,6–28,6) ve skupině s tebentafusem vs. 16,0 měsíce (95 % CI, 9,7–18,4) v kontrolní skupině (Obr. 2). Celkové přežití bylo vyšší ve všech předem specifikovaných podskupinách. Přežití bez progresse jako sekundární end point bylo v šesti měsících 31 % vs. 19 % (HR pro progresi/smrt 0,73, 95 % CI 0,58–0,94, $p = 0,01$) (Obr. 2). Toxicita tebentafuspu vedla k přerušení léčby ve 2 %, v kontrolní skupině to bylo 4,5 %. Nejčastější zaznamenanou cytokiny mediovanou toxicitou jakéhokoli stupně byl syndrom z uvolňování cytokinů (89 %), horečka (76 %), zimnice (47 %), nicméně toxicita G3/4 se objevila pouze v 1,4, resp. 0,4 % pacientů. Častá byla toxicita kožní-vyrážka jakéhokoli stupně (83 %), podobně pruritus (69 %) a suchá kůže (29 %), četnost toxicity G3/4 byla 18,5, resp. 0 %. V souvislosti s tebentafusem nebylo zaznamenáno žádné úmrtí. Tebentafusp byl schválen FDA 25. 1. 2022 pro terapii HLA-A*02:01 pozitivních dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem. Schvalovací proces EMA probíhá.

Perspektivy imunoterapie do budoucna

Je velmi pravděpodobné, že imunoterapie v různých formách, ev. kombinacích s dalšími modalitami bude tvořit základ léčby metastatického uveálního melanomu. Pro ilustraci uvedeme několik příkladů. Slibné jsou výsledky studie fáze II, která vyhodnocovala metodu adoptivního přenosu autologních tumor infiltrujících lymfocytů. Tyto byly získány z metastazektomie a expandovány

Obr. 2. Celkové přežití (overall survival) a přežití bez progresu (progression-free survival), hodnotící efekt tebentafuspu ve srovnání s kontrolou (pembrolizumab, ipilimumab nebo dakarbazin) (35)



ex-vivo. Pacienti pak byli léčeni lymfodepleční chemoterapií (cyklofosfamid a fludarabin) a následně podstoupili infuzi autologních tumor infiltrujících lymfocytů a vysokodávkovaný IL-2. Z 20 hodnocených pacientů byla zaznamenána léčebná odpověď u 7 (35 %), u 1 pacienta byla dokonce zjištěna kompletní odpověď (36). Objevují se také nové terapeutické cíle, např. PRAME (preferentially expressed antigen in melanoma) (37). Další imunoterapeutická strategie je založena na předpokladu, že epigenetické změny se

mohou podílet na snížené imunogenicitě uveálního melanomu. Toto dokazují výsledky studie fáze 2 PEMDAC s inhibitorem HDAC (histone deacetylase) entinostatem v kombinaci s pembrolizumabem. Byl splněn její primární cíl, ORR dosáhlo 14 %, mOS dosáhl 13,4 měsíce (38). Předmětem výzkumu jsou i kombinace lokálních metod a imunoterapie, např. studie CHOPIN hodnotící bezpečnost a účinnost kombinace perkutánní hepatální perfuze melfalanem a systémové léčby nivolumabem a ipilimumabem (39). Velmi

pravděpodobně se bude výzkum ubírat také cestou ovlivnění dalších imunitních checkpointů, např. TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-3) a LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3) (40).

Kromě hledání nových terapeutických cílů a strategií se výzkum zaměřuje na hledání nových biomarkerů, které by umožnily definovat pacienty profitující z imunoterapie. Potenciál má imunitní profilování a hledání potenciálního podpisu, který by byl asociovan s odpovědí na imunoterapii (41). Je zkoumaných několik prediktorů efektu imunoterapie, ze kterých žádný se zatím do běžné klinické praxe nedostal. Jedním z nich je např. deficit MBD4 (methyl-CpG binding domain protein 4) (42).

Závěr

Metastatický uveální melanom je onemocnění s velmi špatnou prognózou. Systémová léčba ve formě imunoterapie checkpoint inhibitory nemá oporu v prospektivních randomizovaných studiích, nicméně na základě dostupných retrospektivních a malých prospektivních souborů lze očekávat u malé části pacientů benefit, a to zejména při užití kombinované léčby nivolumabem a ipilimumabem. Zůstává velké množství nezodpovězených klinických otázek, jednou z nich je otázka výběru vhodných pacientů, kteří by mohli potenciálně dosáhnout dlouhodobější léčebné odpovědi. Nový lék tebentafusp na základě studie fáze III prokázal jako první zlepšení přežití, byl schválen FDA a velmi pravděpodobně bude brzy následovat schválení EMA. Další perspektivní terapeutické možnosti (např. inhibice nových kontrolních bodů imunity) jsou v různých fázích výzkumu.

LITERATURA

- Mallone S, De Vries E, Guzzo M, et al. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990; 2012;48(8):1167-1175.
- Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye Lond Engl*. 2017;31(2):241-257.
- Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, et al. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):109-140.
- Javed A, Arguello D, Johnston C, et al. PD-L1 expression in tumor metastasis is different between uveal melanoma and cutaneous melanoma. *Immunotherapy*. 2017;9(16):1323-1330.
- Johansson P, Auoude LG, Wadt K, et al. Deep sequencing of uveal melanoma identifies a recurrent mutation in PLCB4. *Oncotarget*. 2016;7(4):4624-4631.
- Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue nevi. *Nature*. 2009;457(7229):599-602.
- Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2191-2199.
- Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010;330(6009):1410-1413.
- Prescher G, Bornfeld N, Hirsch H, et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet Lond Engl*. 1996;347(9010):1222-1225.

- Kuk D, Shoushtari AN, Barker CA, et al. Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma From the Time of First Metastasis. *The Oncologist*. 2016;21(7):848-854.
- Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, et al. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB*. 2020;22(4):497-505.
- Guidelines Detail [Internet]. NCCN. c2022. [cited 2022 Feb 27]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.

Další literatura u autora
na www.onkologiecs.cz